动 物 学 研 究 2005, Oct. 26 (5): 534-538 CN 53-1040/Q ISSN 0254-5853
Zoological Research

在体大鼠海马 CA1 区侧枝/联合纤维通路和 TA 通路的不同 EPSP 空间整合特性

彭文华[1,2]，曹 军[1]，徐 林[1,*]
（1. 中国科学院昆明动物研究所，云南 昆明 650223；2. 中国科学院研究生院，北京 100039）

摘要： 在麻醉 Wistar 大鼠上，结合脑室给药，应用双电极刺激技术刺激海马独立的两条侧枝/联合纤维通路、TA 通路，并在 CA1 区放射层记录兴奋性突触后电位（EPSP），对海马 CA1 区锥体细胞近、远端树突 EPSP 的空间整合进行了初步探讨。结果表明，海马 CA1 区锥体细胞近、远端树突的空间整合都是亚线性的；近端树突的空间整合不受期望值大小的影响，但远端树突的空间整合随期望值增加而减小（更趋于亚线性）。此外，荷包牡丹碱没有影响 EPSP 的空间整合；但瞬时 A 型钾通道（I_AK^+）的拮抗剂氨基吡啶-4 却使得近端树突的空间整合趋于线性发展。本研究表明，海马 CA1 锥体细胞近、远端树突不同的被动、主动特征使它们具有了不同的空间整合特性。由于近端树突接受海马内部侧枝/联合纤维投射的信息，远端树突通过 TA 通路接受内嗅皮层投射的信息，由此提示，CA1 区锥体细胞对来自海马内部和直接来自皮层的信息输入采用了不同的整合方式。

关键词： 空间整合；近端树突；远端树突；兴奋性突触后电位
中图分类号： Q424；Q959.8 **文献标识码：** A **文章编号：** 0254-5853（2005）05-0534-05

Different Spatial Summation of EPSPs from Schaffer Collateral/Associational Commissural Pathways and Temporoammonic Pathways in Hippocampal CA1 Area *in Vivo*

PENG Wen-hua[1,2], CAO Jun[1], XU Lin[1,*]
(1. *Kunming Institute of Zoology, the Chinese Academy of Science, Kunming* 650223, *China;*
2. *Graduate School of the Chinese Academy of Science, Beijing* 100039, *China*)

Abstract: We studied the spatial summation of excitatory post synaptic potentials (EPSPs) at proximal and distal dendrites of the hippocampal CA1 area by using two stimulating electrodes in anaesthetized Wistar rats. Our results showed that the summation of EPSP was sublinear both at the proximal and the distal dendrites of hippocampal CA1 area. As expected, EPSP amplitudes increased and the summation of distal dendritic EPSPs decreased (though tended to be more sublinear) but the proximal summation was not affected. Furthermore, bicuculline (GABA receptor antagonist) didn't affect the spatial summation of EPSPs, but AP-4 (antagonist of transient A type K^+ channel) made spatial summation of the proximal dendrites linear. Our experiments demonstrate that hippocampal CA1 pyramidal neurons may use different patterns of spatial summation at proximal and distal dendrites. Proximal dendrites of hippocampal CA1 pyramidal neurons receive mainly the inputs from schaffer collateral/associational commissural pathways, whereas the distal dendrites receive mainly the inputs from entorhinal cortex through TA (temporoammonic) pathways. These results indicate that that two different summation mechanisms in hippocampal CA1 pyramidal neurons are used to process information (1) within the hippocampus and (2) from the entorhrinal cortex.

Key words: Spatial summation; Proximal dendrites; Distal dendrites; Excitatory postsynaptic potential (EPSP)

收稿日期：2005-04-20；接受日期：2005-06-13
基金项目：国家自然科学基金资助项目（30470549）；中国科学院基金（KSCX2-SW-04）
* 通讯作者（corresponding author），Tel：0871-5195402，E-mail：lxu@vip.163.com

神经元如何处理树突接收的大量信息输入一直是个很复杂的问题。被动电缆理论（passive cable theory）一方面推测电学上相互隔离的突触输入的整合更接近线性；另一方面也认为，由于离子驱动力（driving force）或电流分流（shunting）等作用的存在，电学上不完全隔离的突触输入的整合则有所降低（Jack et al，1975；Rall，1995）。早期在体（*in vivo*）实验结果表明，运动神经元突触电位的整合呈亚线性（Burke，1967；Kuno & Miyahara，1969）；离体海马CA1区锥体细胞（Langmoen & Andersen，1983）以及离体脊髓运动神经元的整合为线性（Skydsgaard & Hounsgaard，1994）。近年，在培养海马神经元上，采用谷氨酸微渗透技术模拟信息输入直接刺激树突的不同分枝，结果显示两个不同输入的兴奋性突触后电位（excitatory postsynaptic potential，EPSP）的空间整合呈线性（Cash & Yuste，1998）。然而，脑片实验结果显示，当刺激电极都位于CA1区锥体细胞的近、远端树突，或一个电极位于近端，另一个电极位于远端树突时，两个相互隔离的EPSP的输入整合都呈亚线性。这与被动电缆理论推测的相互隔离的输入整合呈线性并不一致。其主要原因是树突上分布的离子通道使神经元还具有主动性的一面。这些脑片实验也揭示瞬时A型钾通道（I_AK^+）对空间整合有重要影响，因为当氨基吡啶-4抑制I_AK^+后，该亚线性的空间整合趋于线性发展（Cash & Yuste，1999；Wang et al，2003）。

海马CA3区锥体细胞发出轴突形成侧枝/联合纤维，该纤维与CA1区锥体细胞的近端树突（proximal dendrites）形成突触联系（Amaral et al，1990）。除侧枝/联合纤维外，CA1区锥体细胞还直接接受内嗅皮层（entorhinal cortex）的投射，称为TA通路（temporoammonic pathway，TA）。TA通路由内嗅皮层第3层锥体细胞发出的轴突组成（Steward & Scoville，1976），投射到CA1区神经元的远端树突（distal dendrites/stratum lacunosum-moleculare，SLM）（Steward & Scoville，1976；Witter et al，1989；Lacaille & Schwartzkroin，1988）。海马CA1区锥体细胞近、远端树突在分枝模式、突触大小等形态学特征上存在明显不同（Megias et al，2001）；不同离子通道在近、远端树突上的分布也不尽均一（Hoffman et al，1997；Magee，1998；Poolos et al，2002）。此外，大量研究显示海马内部含有大量GABA抑制性中间神经元，其活动水平对海马EPSP有重要调节作用（Abraham & Wickens，1991；Wagner & Alger，1995；Freund & Buzsaki，1996）。

目前为止，在体大鼠海马EPSP的空间整合研究国内外尚未见任何报道。我们推测，CA1区侧枝/联合纤维通路和TA通路可能存在空间信息整合上的差异。本文通过记录麻醉大鼠海马CA1区锥体细胞近端树突即放射层（stratum radiatum）的EPSP，分别研究了侧枝/联合纤维通路和TA通路的空间整合特性，并进一步检测了GABA受体拮抗剂荷包牡丹碱（bicuculline）和I_AK^+拮抗剂氨基吡啶-4对空间整合的影响。

1　材料和方法

1.1　实验动物

雄性Wistar大鼠，体重250~280 g。来源于成都军区昆明总医院。大鼠饲养于日节律为12 h（白日/黑夜）的室内环境下。温度控制在22~24 ℃。大鼠可自由饮水和进食。

1.2　药剂处理及仪器

荷包牡丹碱（bicuculline，GABA受体拮抗剂）、氨基吡啶-4（I_AK^+拮抗剂）均购自Sigma公司。荷包牡丹碱（10 μmol/L）、氨基吡啶-4（250 μmol/L）都用生理盐水溶解，但前者要稍加热。配制后，分批低温贮存备用。

所有药剂先经脑室给药（i.c.v.）注入到大鼠脑室，找到EPSP并稳定一定时间后，再进行实验。脑室导管为外径0.4 mm的不锈钢管，通过微量注射器经脑室导管将药剂匀速注进脑室，速度为1 μL/min，脑室给药总量控制在6 μL以内。生理盐水组（即对照组）则直接通过脑室导管注入等量生理盐水后进行实验。

EPSP刺激和记录分析系统由澳产Powerlab/200、恒流光电隔离刺激器、放大器、Macintosh计算机及相应软件Scope V3.6.3等组成。

1.3　电极及脑室导管定位

腹腔注射（I.P.）戊巴比妥钠（50 mg/kg）麻醉大鼠后，剪去头顶的毛，用手术刀纵向切开头皮并清除皮下组织使颅骨暴露。之后，将大鼠头部固定在脑立体定位仪（Stoelting，USA）上。实验期

间，用电热毯将大鼠体温控制在（37.5±0.5）℃（肛门内放置温度计）。腹腔留置导管供注射戊巴比妥钠以维持实验期间大鼠的麻醉水平。

用不锈钢螺栓作为 EPSP 场电位的参考电极（坐标：前囟前 7 mm，中缝左旁 1 mm，深度以触及脑膜为准）；采用含 Teflon 外被绝缘层的铂（90%）/铱（10%）金属丝（20 μm），两根相互缠绕制成 EPSP 记录电极和刺激电极。记录电极定位于海马 CA1 区的近端树突即放射层（前囟后 3.8 mm，中缝右旁 2.8 mm）。刺激电极Ⅰ（定位于 CA1 区海马侧枝/联合纤维）：通路Ⅰ（前囟后 4.2 mm，中缝右旁 3.8 mm，电极深度约 2.5～3.0 mm）；通路Ⅱ（前囟后 3.8 mm，中缝右旁 3.8 mm，电极深度与通路Ⅰ相同）（Xu et al，1998；Xiong et al，2003a；Cao et al，2004；Yang et al，2004）。刺激电极Ⅱ（定位于内嗅皮层到 CA1 区远端树突通路，即 TA 通路）：通路Ⅰ（前囟后 7.8～8.0 mm，中缝右旁 4.2～4.5 mm）；通路Ⅱ（前囟后 8.0～8.2 mm，中缝右旁 4.5～5.2 mm）（Doyere et al，1997；Do et al，2002）。脑室导管坐标：前囟后 0.9 mm，中缝左旁 1.6 mm，深 3.1 mm（Houghtling & Bayer，2002）。实验结束后，尸检以确定电极定位的准确性。

1.4 刺激与记录方案

刺激侧枝/联合纤维通路或 TA 通路，均可在 CA1 区锥体细胞近端树突的放射层记录到 EPSP。为避免待研究的两条通路 EPSP 值的大小、形状对空间整合结果的影响，我们首先在两条通路分别获得近似的 EPSP 最大值。然后通过调整两条通路各自的刺激量，以使两条独立通路的 EPSP 峰值点的时相、波形、大小尽可能接近（大小波动不超出10%），以尽量降低不同 EPSP 空间整合的时间效应。待两条通路的 EPSP 值都稳定后再进行实验。如两条通路 EPSP 值各为 0.5、1、1.5、2 mV 时，期望值就分别为 1、2、3、4 mV（即两条通路的代数和）。

两条独立通路刺激模式（图 1）：通路Ⅰ先诱发一个 EPSPa，间隔 30 s 后，通路Ⅱ诱发另一个 EPSPb；再间隔 30 s 后，两条通路同时刺激诱发一个 EPSP（实际值，actual）。两条通路单独刺激所得 EPSP 的代数和（EPSPa + EPSPb）称为期望值。

空间整合结果表示为实际值与期望值的百分比。若整合结果为 100% 或超过 100%，则说明整合结果是线性或超线性的；若小于 100%，则整合为亚线性的。

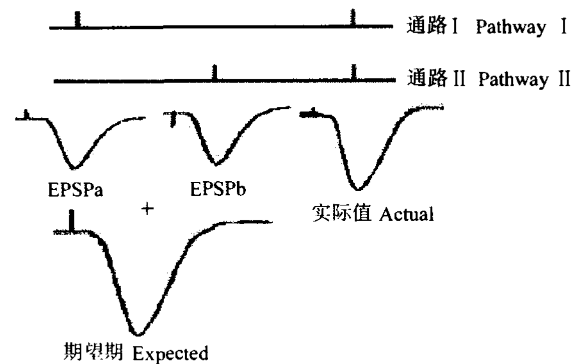


图 1 空间整合刺激方案

Fig. 1 Protocol for spatial summation

EPSPa，EPSPb：间隔 30 s，分别刺激两条独立通路所记录到的 EPSP 值（EPSPs evoked by stimulating either of two independent pathways with 30 s apart）；

实际值（Actual）：同时刺激两条独立通路所记录到的 EPSP 值（EPSPs evoked by stimulating two independent pathways，simultaneously）；

期望值（Expected）：两条独立通路 EPSP 的代数和（The algebraic sum of two individual EPSP）。

1.5 通路独立性的判断

本实验采用两种方法来判断通路的独立性：①配对－脉冲易化（paired-pulse facilitation）。例如，先刺激侧枝/联合纤维通路Ⅰ，间隔 50 ms 后，刺激侧枝/联合纤维通路Ⅱ得到一个 EPSP 值，若此配对刺激所得的 EPSP 值大于仅刺激通路Ⅱ所诱发的 EPSP 值，则认为通路Ⅰ易化了通路Ⅱ，反之亦然。只有当两条通路互不易化，才认为是两条独立的通路（Thomas et al，1998；Wang et al，2003）。②实验结束后，给予 1 mA（持续 15 s）的电流随机损毁一条通路，看其是否影响另一条通路的 EPSP 幅值。若 EPSP 幅值大小发生了改变，则不采用该实验数据。

1.6 数据统计分析

采用 SPSS11.0 软件中的双因素方差分析（two-way ANOVA）对不同处理方式和期望值两个因素的实验数据进行统计分析。所有实验数据均表示为平均值±标准误（means ± *SE*）。$P<0.01$ 表示有极显著差异。

2 结 果

2.1 海马侧枝/联合纤维通路 EPSP 的空间整合

生理盐水组、荷包牡丹碱组、氨基吡啶－4 组

两条独立的侧枝/联合纤维通路 EPSP 的空间整合都是亚线性的，并且不随期望值的变化而改变（two-way ANOVA：$F_{3,48}=0.857$，$P>0.05$）。但氨基吡啶－4 组的空间整合更趋于线性，和生理盐水组、荷包牡丹碱组比较，有极显著差异（two-way ANOVA：$F_{2,48}=38.640$，$P<0.01$）（表 1）。

2.2　海马 TA 通路 EPSP 的空间整合

生理盐水组、荷包牡丹碱组、氨基吡啶－4 组两条独立 TA 通路 EPSP 的空间整合也呈现亚线性。但与侧枝/联合纤维通路不同，以上各组的空间整合随着期望值幅值的增大更趋于亚线性（two-way ANOVA：$F_{3,48}=117.389$，$P<0.01$）。但同一期望值不同组间在的空间整合却无显著差异（two-way ANOVA：$F_{3,48}=1.681$，$P>0.05$）（表 2）。

表 1　大鼠海马 CA1 区侧枝/联合纤维通路兴奋性突触后电位的空间整合（%）

Tab. 1　Spatial summation of EPSP in schaffer collateral/associational commissural pathways of hippocampal CA1 area in rat

期望值 Expected (mV)	生理盐水 Saline (n=5)	荷包牡丹碱 Bicuculline (n=5)	氨基吡啶－4 AP-4 (n=5)
1	67.66 ± 1.22^{a}	67.29 ± 1.81^{b}	75.73 ± 2.19^{c}
2	66.66 ± 1.27^{a}	65.31 ± 1.57^{b}	80.69 ± 2.43^{c}
3	66.75 ± 1.06^{a}	65.22 ± 1.76^{b}	74.01 ± 1.96^{c}
4	64.10 ± 1.13^{a}	64.80 ± 1.20^{b}	82.70 ± 1.84^{c}

表中同行数据右上角的不同字母表示同一期望值氨基吡啶－4 组的空间整合与生理盐水组、荷包牡丹碱组比较有极显著差异（$P<0.01$，two-way ANOVA）。

Different superscripts within the same row show significant differences in AP-4 and saline, bicuculline groups at the same expected EPSPs, respectively（$P<0.01$, two-way ANOVA）.

表 2　大鼠海马 CA1 区 TA 通路兴奋性突触后电位空间整合（%）

Tab. 2　Spatial summation of EPSP in TA pathways of hippocampal CA1 area in rat

期望值 Expected (mV)	生理盐水 Saline (n=5)	荷包牡丹碱 Bicuculline (n=5)	氨基吡啶－4 AP-4 (n=5)
1	91.21 ± 4.94^{a}	93.21 ± 2.64^{a}	95.60 ± 2.50^{a}
2	79.59 ± 3.07^{b}	76.36 ± 2.60^{b}	80.60 ± 1.59^{b}
3	67.72 ± 3.55^{c}	65.56 ± 2.09^{c}	65.37 ± 2.10^{c}
4	50.81 ± 0.85^{d}	51.58 ± 1.31^{d}	51.41 ± 1.42^{d}

表中同列数据上标的相异字母表示不同期望值各组内的空间整合有极显著差异（$P<0.01$，two-way ANOVA）。

Different superscripts within the same column show significant differences in saline, bicuculline and AP-4 groups, at different expected EPSPs, respectively)（$P<0.01$, two-way ANOVA）。

3　讨　论

Rall（1995）提出的被动电缆理论认为，神经元树突的不同分枝起相互隔离作用，而相互隔离的突触输入的整合更接近线性，即空间整合（实际值）接近或等于两条独立通路突触电位之和（期望值）。该理论仅考虑树突形态结构等被动特征对空间整合的影响，并没考虑神经元上电压敏感离子通道赋予神经元的主动特性对突触整合的影响。

事实上，神经元树突上大量的电压敏感离子通道对信息的输入、传导、整合起着重要作用（Johnston et al，1996；Magee & Johnston，1995a）。也就是说，神经元的树突形态和树突上分布的电压敏感的离子通道都可影响信息整合。他人脑片及我们的在体实验都揭示海马 CA1 区空间整合呈亚线性，阻断 I_AK^+后，空间整合则趋于线性。说明由于离子通道的存在，空间整合就不再是被动电缆理论所预测的两条独立通路的简单叠加，即神经元没有采用简单的“1＋1”模式进行信息处理。

脑室给药实验结果显示荷包牡丹碱对侧枝/联合纤维通路和 TA 通路的空间整合没有影响。尽管抑制性的突触输入会对 EPSP 产生影响（Wanger et al，2001），但在人工刺激诱发的情况下，抑制性的突触输入对空间整合的影响不能被检测到。TA 通路空间整合的结果显示，氨基吡啶－4 不影响其空间整合，与对脑片研究的报道结果一致：氨基吡啶－4 使侧枝/联合纤维通路空间整合趋向于线性（Cash & Yuste，1998，1999；Wang et al，2003）。

Hoffman (1997) 的研究也显示神经元树突上的钠、钙通道的激活利于 EPSP、动作电位的形成和幅值增加。相反，I_AK^+则对抗和削弱以上作用进而影响 EPSP、动作电位的幅值，并阻止动作电位向不同树突分枝的逆向传导。这种不同离子通道间的相互平衡与对抗作用对突触信息整合有重要影响。

海马与空间学习记忆密切相关。大鼠海马锥体细胞能就其所在的空间位置进行信息编码 (O'Keefe et al, 1979; Morris et al, 1982)。我们实验揭示在体条件下，直接皮层 (TA 通路) 和海马内部 (侧枝/联合纤维通路) 纤维通路的不同空间整合特性，反应了海马 CA1 区神经元对不同来源信息输入采用不同的处理方式。这种选择性的处理方式对海马信息的加工、储存、传递将起重要作用。

在体条件下，海马 CA1 区锥体细胞的基树突间、基树突与顶树突间的空间整合；发生突触可塑性后，侧枝/联合纤维通路和 TA 通路的空间整合等有待进一步研究。

参考文献：

Abraham WC, Wickens JR. 1991. Heterosynaptic long-term depression is facilitated by blockade of inhibition in area CA1 of the hippocampus [J]. *Brain Res*, **546**: 336 - 340.

Amaral DG, Ishizuka N, Claiborne B. 1990. Neurons, numbers and the hippocampal network [J]. *Prog Brain Res*, **83**: 1 - 11.

Burke RE. 1967. Composite nature of the monosynaptic excitatory postsynaptic potential [J]. *J Neurophysio*, **30**: 1114 - 1137.

Cao J, Chen N, Xu T, Xu L. 2004. Stress-facilitated LTD induces output plasticity through synchronized-spikes and spontaneous unitary discharges in the CA1 region of the hippocampus [J]. *Neuroscience Research*, **49**: 229 - 239.

Cash S, Yuste R. 1998. Input summation by cultured pyramidal neurons is linear and position-independent [J]. *J Neurosci*, **18**: 10 - 15.

Cash S, Yuste R. 1999. Linear summation of excitatory inputs by CA1 pyramidal neurons [J]. *Neuro*, **22**: 383 - 394.

Do VH, Carlo OM, Joe L, Martinez Jr, Brian ED. 2002. Long-term potentiation in direct perforant path projections to the hippocampal CA3 region *in vivo* [J]. *J Neurophysiol*, **87** (2): 669 - 678.

Doyere V, Srebro B, Laroche S. 1997. Heterosynaptic LTD and depotentiation in the medial perforant path of the dentate gyrus in the freely moving rat [J]. *J Neurophysiol*, **77** (2): 571 - 578.

Freund TF, Buzsaki G. 1996. Interneurons of the hippocampus [J]. *Hippocampus*, **6** (4): 347 - 470.

Hoffman DA, Magee JC, Colbert CM, Johnston D. 1997. Potassium channel regulation of signal propagation in dendrites of hippocampal pyramidal neurons [J]. *Nature*, **387**: 869 - 875.

Houghtling RA, Bayer BM. 2002. Rapid elevation of plasma interleukin-6 by morphine is dependent on autonomic stimulation of adrenal gland [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, **300** (1): 213 - 219.

Jack JJ, Noble BD, Tsien RW. 1975. Electric Current Flow in Excitable Cells [M]. London: Oxford University Press.

Johnston D, Magee JC, Colbert CM, Christie BR. 1996. Active properties of neuronal dendrites [J]. *Annu Rev Neurosci*, **19**: 165 - 186.

Kuno M, Miyahara JT. 1969. Non-linear summation of unit synpatic potentials in spinal motorneurons of the cat [J]. *J Physiol*, **201**: 465 - 477.

Lacaille JC, Schwartzkroin PA. 1988. Stratum lacunosum-moleculare interneurons of hippocampal CA1 region: Ⅱ. Intrasomatic and intradendritic recordings of local circuit synaptic interactions [J]. *J Neurosci*, **8** (4): 1411 - 1424.

Langmoen IA, Andersen P. 1983. Summation of excitatory synaptic postsynaptic potentials in hippocampal pyramidal neurons [J]. *J Neurophysiol*, **50**: 1320 - 1329.

Magee JC. 1998. Dendritic hyperpolarization-activated currents modify the integrative properties of hippocampal CA1 pyramidal neurons [J]. *J Neurosci*, **18** (19): 7613 - 7324.

Magee JC, Johnston D. 1995. Characterization of single voltage-gated Na^+ and Ca^{2+} channels in apical dendrites of rat CA1 pyramidal neurons [J]. *J Physiol*, **487** (1): 67 - 90.

Megias M, Emri ZS, Freund TF, Gulyas AI. 2001. Total number and distribution of inhibitory and excitatory synapses on hippocampal CA1 pyramidal cells [J]. *Neuroscience*, **102** (3): 527 - 540.

Morris RG. 1982. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions [J]. *Nature*, **297** (5868): 681 - 683.

O'Keefe J. 1979. A review of the hippocampal place cells [J]. *Prog Neurobiol*, **13** (4): 419 - 39.

Poolos NP, Migliore M, Johnston D. 2002. Pharmacological upregulation of h-channels reduces the excitability of pyramidal neuron dendrites [J]. *Nat Neurosci*, **5** (8): 767 - 774.

Rall W. 1995. The Theoretical Foundation of Dendritic Function [M]. Cambridge, Massachusetts: MIT Press.

Skydsgaard M, Hounsgaard J. 1994. Spatial integration of local transmitter responses in motoneurons of the turtle spinal cord *in vitro* [J]. *J Physiol*, **479**: 233 - 246.

Steward O, Scoville SA. 1976. Cells of origin of entorhinal cortical afferents to the hippocampus and fascia dentata of the rat [J]. *J Comp Neurol*, **169** (3): 347 - 370.

Thomas MJ, Watabe AM, Moody TD, Makhinson M, O'Dell TJ. 1998. Postsynaptic complex spike bursting enables the induction of LTP by theta frequency synaptic stimulation [J]. *J Neurosci*, **18**: 7118 - 7126.

Wagner JJ, Alger BE. 1995. GABAergic and developmental influences on homosynaptic LTD and depotentiation in rat hippocampus [J]. *J Neurosci*, **15**: 1577 - 1586.

Wagner JJ, Etemad LR, Thompson AM. 2001. Opioid-mediated facilitation of long-term depression in rat hippocampus [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, **296** (3): 776 - 781.

Wang Z, Xu N, Wu C, Duan S, Mu-ming P. 2003. Bidirectional changes in spatial dendritic integration accompanying long-term synaptic modifications [J]. *Neuron*, **37**: 463 - 472.

Witter MP, Van Hoesen GW, Amaral DG. 1989. Topographical organization of the entorhinal projection to the dentate gyrus of the monkey [J]. *J. Neurosci*, **9** (1): 216 - 228.

Xiong W, Yang Y, Cao J, Wei H, Liang C, Yang S, Xu L. 2003. The stress experience dependent long-term depression disassociated with stress effect on spatial memory task [J]. *Neurosci Re*, **46**: 415 - 421.

Xu L , Anwyl R, Rowan MJ. 1998. Spatial exploration induces a persistent reversal of long-term potentiation in rat hippocampus [J]. *Nature*, **394**: 891 - 894.

Yang Y, Zheng X, Wang Y, Cao J, Dong Z, Cai J, Sui N, Xu L. 2004. Stress enables synaptic depression in CA1 synapses by acute and chronic morphine: Possible mechanisms for corticosterone on opiate addiction [J]. *J Neurosci*, **24**: 2412 - 2420.